

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom
mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger
fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie,
Kombination mit Ipilimumab)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 JJJJ (BAnz AT 18.02.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 16. Dezember 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 20. Januar 2022
In Kraft getreten am: 20. Januar 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie

ca. 350 – 475 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-99), sofern nicht anders indiziert.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Nivolumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	12 204,16 €
Ipilimumab	29 047,92 €
Gesamt	41 252,08 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	61 325,90 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	102 577,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>FOLFOX 4</i>	
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	4 317,84 €
5-Fluorouracil	498,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
FOLFOX 4 gesamt	9 366,04 €
Bevacizumab	38 265,47 € - 76 530,94 €
FOLFOX 4 + Bevacizumab gesamt	47 631,51 € - 85 896,98 €
<i>FOLFOX 6</i>	
Oxaliplatin	4 549,32 €
Folinsäure	3 318,46 €
5-Fluorouracil	498,88 €
FOLFOX 6 gesamt	8 366,66 €
<i>FOLFIRI (5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab oder Cetuximab oder Panitumumab</i>	
<i>FOLFIRI</i>	
Irinotecan	16 956,91 €
Folinsäure	7 201,41 €
5-Fluorouracil	1 051,41 €
FOLFIRI gesamt	25 209,73 €
Bevacizumab	38 265,47 €
FOLFIRI + Bevacizumab gesamt	63 475,20 €
Aflibercept	40 094,82 €
FOLFIRI + Aflibercept gesamt	65 304,55 €
Ramucirumab	74 428,85 €
FOLFIRI + Ramucirumab gesamt	99 638,58 €
Cetuximab	74 618,12 €
FOLFIRI + Cetuximab gesamt	99 827,85 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar
Panitumumab	79 785,09 €
FOLFIRI + Panitumumab gesamt	104 994,82 €
<i>5-Fluorouracil + Folinsäure ± Bevacizumab</i>	
5-Fluorouracil	9 287,74 €
Folinsäure	1 051,41 €
5-Fluorouracil + Folinsäure gesamt	10 339,15 €
Bevacizumab	38 265,47 €
5-Fluorouracil + Folinsäure + Bevacizumab gesamt	48 604,62 €
<i>Capecitabin ± Bevacizumab</i>	
Capecitabin	2 785,32 €
Bevacizumab	38 520,64 €
Capecitabin + Bevacizumab gesamt	41 305,96 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<i>CAPOX (Capecitabin + Oxaliplatin) ± Bevacizumab</i>	
<i>CAPOX</i>	
Oxaliplatin	6 024,32 €
Capecitabin	1 052,34 €
CAPOX gesamt	7 076,66 €
Bevacizumab	38 520,64 €
CAPOX + Bevacizumab gesamt	45 597,30 €
<i>Irinotecan ± Cetuximab</i>	
Irinotecan	22 025,96 €
Cetuximab	74 618,12 €
Irinotecan + Cetuximab gesamt	96 644,08 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung (Cetuximab)	nicht bezifferbar
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>	
Trifluridin/Tipiracil	43 989,96 €
<i>Cetuximab</i>	
Cetuximab	74 618,12 €
<i>Panitumumab</i>	
Panitumumab	79 785,09 €
<i>Encorafenib + Cetuximab</i>	
Encorafenib	54 171,04 €
Cetuximab	74 618,12 €
Encorafenib + Cetuximab gesamt	128 789,16 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Januar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1 711,10 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
FOLFOX 4					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	2	24	936 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	24	1 944 €
FOLFOX 6					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	39 €	1	12	468 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
FOLFIRI					
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer	39 €	1	26,1	1 017,90 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	parenteralen Kalziumfolinatlösung				
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €
CAPOX					
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
5-Fluorouracil (de Gramont)					
Folinsäure	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösungen	39 €	2	52,2	2 035,80 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,2	4 228,20 €
Kombinations- und Monotherapien					
Bevacizumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	26,1	2 114,10 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €
Panitumumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken